

<증례 보고>

Thoroughbred 경주마에서 amitraz 중독증 치료 1례

양재혁¹ · 송희은¹ · 이경갑² · 지영훈² · 우호춘² · 임윤규^{2,*}

¹한국마사회 부산경남경마공원, ²제주대학교 수의과대학
(게재승인: 2010년 8월 18일)

A case of treatment on amitraz toxicosis in a Thoroughbred racehorse

Jaehyuk Yang¹, Heeun Song¹, Kyuon-Kap Lee², Youngheun Jee², Ho-Choon Woo², Yoon-Kyu Lim^{2,*}

¹Equine Hospital of Busan Race Park, Korea Racing Authority, Busan 618-240, Korea

²College of Veterinary Medicine, Jeju National University, Jeju 690-756, Korea

(Accepted: August 18, 2010)

Abstract : A 3-year-old female Thoroughbred racehorse was presented following the accidental oral and skin administration of amitraz. This case report describes the clinical signs and the treatment of this horse. Clinical signs of amitraz toxicosis are associated with the stimulation of alpha2-adrenergic receptors. Amitraz is seldom fatal because the effects can be reversed by alpha2-adrenergic antagonists. The horse displayed typical clinical signs of colic, including pawing, small hard drops, tranquillisation, depression, ataxia, muscular incoordination and impaction colic lasting up to 7 days. The syndrome was accompanied by mild dehydration. The horse survived after persistent symptomatic treatment, including the giving of intravenous fluids, antibiotics, multiple doses of mineral oil per os, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and dexamethasone intramuscularly and intravenously.

Keywords : amitraz, colic, Thoroughbred racehorse, toxicosis

서 론

Amitraz(N'-(2,4-dimethylphenyl)-N-[(2,4-dimethylphenyl)imino]methyl]-N-methyl-methanimidamide)는 formamidine 계열의 살충제로서 주로 옴 또는 진드기와 같은 외부기생충 제거를 위해 농업 및 수의학분야에 사용되고 있다. Amitraz는 경구 또는 피부로 흡수가 매우 잘되기 때문에 독성학적 위험은 매우 높고 사람 및 동물에 중독증이 다발하고 있으며 [12, 15, 29], 흡수 된지 2-6시간 후에 혈중농도가 최고치에 이르고, 피부, 간, 눈, 쓸개즙, 신장, 소뇌, 폐, 비장 및 생식샘에 저장되며, 4-amino-3-methylbenzoic acid로 대사된 후에 오줌을 통하여 배설된다. Amitraz의 독성기전은 alpha-2 adrenergic agonist 및 monoamine oxidase inhibitor 효과가 있기에 중추신경 및 순환계통은 주요 표적장기이고 결국 심장 혈관 허탈 및 호흡억제가 나타난다 [23].

사람에서는 증상이 다양한데 기면, 혼수 및 경련 등의 중추신경계가 억제되고 축동이 나타나거나 드물지만은 동공확대, 호흡억제, 느린맥, 빠른 호흡, 방향상실, 저혈압, 고혈압, 저체온증 또는 발열, 대발작, 고혈당증, 당뇨, 다뇨, 구토, 위장운동감소와 장팽창 등이 나타난다 [4, 7, 11, 14, 17, 19, 29, 32, 33]. 동물에서 amitraz로 인한 부작용이 간혹 보고되고 있는데 개의 부작용으로는 amitraz가 alpha-2 아드레날린성 수용체에 작용해서 진정 효과가 유발되고 과량에 의한 또 다른 부작용으로는 가려움, 다뇨증, 느린맥, 저체온증, 고혈당증 및 발작이 보고되었다 [24]. 또한 개구리 배아에 척상기형 및 성장방해를 유발하고 [22], 랫드 간 모노아민 산화효소의 억제제이며 [8], 임신한 랫드에서는 태아체중감소 및 태아사망까지 유발할 수 있다 [1]. 말은 이 약에 민감하기에 사용하면 안 되고 [21] 큰장룩창자에 alpha-2 작용효과를 가진다고 의심되지만 발병기전은 증명되지 않았으나

*Corresponding author: Yoon-Kyu Lim
College of Veterinary Medicine, Jeju National University, Jeju 690-756, Korea
[Tel: +82-64-754-3367, Fax: +82-64-754-3354, E-mail: yklim@jejunu.ac.kr]

Table 1. Clinical pathology, clinical signs and treatments in the patient

Days	Clinical pathology	Clinical signs	Treatments
1		Severe depression, anorexia, mucous membrane: pink color Small black hard drops with odor and mucus BT: 38.3°C, HR: 36/min, RR 12/min, CRT 1-2 sec Reduced gut sound, RP: withdrawal pelvic flexure	Hartmann's solution 15 L, Hepagen 50 mL, Combi-Comci Inj. 40 mL Small mount feeds and walking
2		Decreased gut mobility, softened feces Black urine with normal frequency, BT: 38.4°C Rapid and shallow breathing, Normal HR Anorexia & decreased water drink Depression as day 1, Increased vitality after 7 L fluid therapy	Hartmann's solution 11 L, 5% Dextrose 3 L, Finadyne 15 mL, Hepagen 50 mL, Combi-Comci Inj. 40 mL, Neopenject 50 mL No feed but water, hand walking
3		BT: 38.3°C, RR: 12/min, HR: 40/min, anorexia, Flank watching RP: normal	Hartmann's solution 20 L
4		BT: 38.3°C, RR: 52/min, HR: 36/min Gut sound: normal but anorexia	Hartmann's solution 20 L, 5% Dextrose 5 L, Combi-Comci Inj. 200 mL, Dexasone 50 mL
5	ALP, Blood glucose and T-bilirubin are increased	HR: 36/min, RR: 12/min, reduced gut sound, depression, Small hard dark green drops, Intermittent flehmen reaction	Hartmann's solution 15 L, 10% Dextrose 12 L, Aripamin 50 mL, Amitop-D 250 mL, Mineral oil 3 L
6		Vitality and gut sound are normal Clinical signs and pain: disappear	Hartmann's solution 20 L
7	Normal clinical pathological data	HR: 36/min, RR: 12/min, vitality and appetite are good Normal drops with mineral oil, RP: normal Water flow sound from right flank	Hartmann's solution 14 L, Gentamicin 40 mL, Dexasone 20 mL

BT: body temperature, CRT: capillary refill time, HR: heart rate, RP: rectal palpation, RR: respiratory rate.

[31] 치명적인 결장폐색(colon impaction)을 유발 할 수도 있다고 경고하고 있다 [10, 27].

국내에서 amitraz에 관한 수의학적 연구 및 중독 예는 실험동물과 개 등에서 몇 건 보고된 적이 있으나 [1-3] 말에서는 전무하기에 저자들은 Thoroughbred 경주마에서 발생한 amitraz 중독증과 치료결과를 말 입상기에 도움이 되고자 본 증례를 보고하고자 한다.

증 례

Thoroughbred 경주마(암, 3세, 한국산)가 부산경남경마공원에 입사하였고, 활발한 건강상태를 보였으나 피모에 다수의 진드기가 관찰되어 마필관리사는 수 년 전부터 사용해 온 진드기 살충제인 그린티스(amitraz 12.5 g, N,N-dimethylacetamide, ethylan, xylene; 녹십자수의약품주식회사, 한국)를 물에 희석(1:30)하여 약 10L 정도를 얼굴을 제외한 전신피부에 도포하였고, 말이 피부에 묻은 약물을 핥아먹는 것을 관찰하였다. 다음 날 그 경주마가 갑작스런 산통이 발생하여 KRA부산동물병원에 내원하였다. 말의 상태는 폐색성 산통증상 뿐만 아니라 일반 산통증상과는 다르게 머리를 아래로 떨어뜨리고 몸이 움직이지 않는 등의 심한 진정효과가 하루에 수차례 반복되었고 기면, 운동실조 및 사지불균형(muscular incoordination)이 일반 산통보다 정도가 매우 심하여 술 후 회복하여 걸어가는 말의 행동과 같았다. 이상을 종합한 결과 alpha-2 adrenergic agonist 효과를 나타내었기에 진드기 살충제에 들어있는 amitraz 중독으로 판단하여 수액(Safe-Flex Hartmann's solution; CJ, 한국), 종합비타민제(콤비콤씨 Inj.; 대성미생물연구소, 한국) 및 해독제(Hepagen; Ozzano Emilia, Italy) 등으로 치료를 시작하였다. 치료 5일째의 임상병리검사에서는 혈당이 600 mg/dL, T-bilirubin이 3.5 mg/dL, ALP가 537 IU/L로 정상범위보다 증가하였다. 7일간의 끌기운동, 수액(Safe-Flex Hartmann's solution; CJ, 한국), 포도당(Safe-Flex 5% dextrose; CJ, 한국, Safe-Flex 10% dextrose; CJ, 한국), 소염제(텍사손; 한동, 한국), 영양제(아미톱-D; 한동, 한국, 아리과민; 동방, 한국) 및 항생제(겐타마이신; 대성미생물연구소, 한국, Neopenject; Dopharma BV, the Netherlands) 등으로 치료 후에 건강이 회복되었다. 임상병리검사서 혈당이 증가하였고, 폐색성 산통 등의 임상증상 및 수액요법 등 치료 세부결과는 Table 1에 표시하였다.

고 찰

진드기는 피부에 손상, 이차감염, 농양, 빈혈, 컨디션

저하, 진드기중독증 및 진드기매개성 전염병을 유발할 수 있다 [26]. Formamidine는 외부기생충 구충제로써 진드기 등의 중추신경계에 직접 작용하고 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았지만 신경전달물질인 amine의 대사와 억제신경전달물질인 octopamine의 활성화를 담당하는 monoamine oxidase를 방해한다 [30]. 그러나 포유류는 이 방해에 저항이 있다 [24]. Amitraz는 미국에서 유일하게 동물에 사용할 수 있는 formamidine계 물질이고 개, 소 및 돼지만 승인하고 있으며 [10], 이들 가축에 기생하는 진드기, 옴 진드기 및 이를 구제할 수 있다 [30].

경구를 통한 급성독성일 경우 반수치사량은 개에서는 100 mg/kg, 기니픽 400-800 mg/kg, 랫드 515-938 mg/kg 그리고 mice에서는 1,600 mg/kg 이상이다 [23]. 본 연구에서 회복하는데 7일이 소요되었는데 이는 Bonsall과 Turnbull 등이 보고한 잠재치사량 중독(potentially lethal dose) 후에 살아남은 동물들은 모든 증상에서 완전히 회복하는 데에 7-10일이 소요되는 것과 일치하였다 [9].

조랑말과 양에서는 amitraz가 가수분해 되어 BTS27271로 되는데 양 혈장에서는 약 5분후에 검출이 안 되지만, 조랑말에서는 최소 90분간 지속된다. 조랑말에서 대사가 안 된 amitraz의 존속은 amitraz가 그 중독 독성이 있다는 것을 암시하고 amitraz의 1차 및 2차 소인 반감기(the primary and secondary disposition half-lives)는 각각 2분 및 39분이다. 양은 BTS27271 확산에 관한 겉보기용량(apparent volume)이 조랑말보다 크고 청소율이 빠르다 [25]. Amitraz는 말에서 운동활동을 감소시키는데 용량에 따라 지속시간이 각각 다르다. 말체중 1 kg당 0.05 mg은 75분간, 0.1 mg은 120분간 그리고 0.15 mg은 180분간 지속된다 [16].

사람의 경우, 초기 혈당은 120 mg/dL보다 높고 AST 및 ALT도 증가한다 [6]. 경구를 통한 중독군은 피부를 통한 중독군보다 증상 및 회복이 심각하였으나 두 군에서 사망은 없었고 [18], 완전히 회복하여 퇴원하는데 1.0-5.2(mean, 2.1 ± 1.1)일이 소요되었다 [14]. 성마의 정상범위 혈당은 75-115 mg/dL, T-bilirubin은 1-2 mg/dL, ALP는 138-251 IU/L이다 [21]. 그러나 본 증례에서는 혈당이 600 mg/dL, T-bilirubin가 3.5 mg/dL, ALP는 537 IU/L로 정상보다 다소 높았다. 말에서 amitraz 중독의 몇몇 경우에서 고혈당증이 뚜렷하게 나타나고 오줌배출량이 증가한다고 하였는데 [13, 29], 이 증례에 있어서 고혈당증이 나타난 것은 전날 투여한 포도당 때문으로 판단되었다.

말의 임상증상은 진정, 침울, 운동실조, 사지불균형, 폐색성 산통, 피부밑부종, 미약한 탈수 및 산증이 보고되었는데 [5, 21, 27, 31], 본 연구의 임상증상과 거의 일치하였다. 일반적인 폐색성 산통일 경우 통증을 나타내

다 거의 죽음에 도달한 말기에는 기면이 나타나지만 본 증례에서는 통증과 기면이 다발적으로 나타났고, 운동 실조 및 사지불균형이 일반 산통과 정도가 달리 매우 심하였다.

말 잘록창자 폐색과 임상적으로 연관되고 이는 오름 잘록창자의 폐색을 유발할 수 있다 [27]. 이 효과는 큰 잘록창자 폐색의 발병기전을 설명하는 몇 개의 단서를 제공할 수도 있는데 특히 amitraz는 골반굽이 pacemaker 활동을 변화시켜서 왼배쪽 및 왼등쪽잘록창자 사이의 협조적인 운동을 깨뜨려서 과도한 섭취물 정체를 유발시키는 것으로 추정된다. 정체가 증가함에 따라 섭취물로부터 수분흡수가 증가하고 잘록창자 내용물의 탈수가 나타나서 결국 폐색이 유발되는데 [28], 이와 같은 기전으로 경주마가 딱딱한 분변을 배출한 것으로 사료된다. 큰잘록창자에서 섭취물에 의한 폐색은 특히 골반굽이 및 오른등쪽잘록창자와 같은 해부학적으로 장의 내경이 작아지는 곳에 발생한다. 많은 위험인자들이 보고되어 있으나 아직까지 대부분 증명하지는 못하였다 [26].

내원 7일째에 경주마는 생기가 있고 분변은 정상적이었다. 2일 전에 투여한 mineral oil이 묻어나왔고, 직장 검사소견이 정상이었기에 폐색은 해소된 것으로 판단했는데 폐색이 6일간 지속된다는 견해 [5]와 일치하였다. Amitraz가 피부에 노출되면 비눗물로 세척하고 Yohimbin, 수액 및 flunixin meglumine을 투여하라고 권장하고 있으며 [21], 이에 통증완화 뿐만 아니라 장 운동에 자극을 주는 끌기운동(walking) [20], 장 내용물이 부드러워질 수 있는 수액요법, 장 통증을 완화하는 소염제 및 비스테로이드성 소염제 [21] 등으로 치료한 결과 양호하게 회복되어 경주에 복귀하였다.

결 론

본 증례는 Thoroughbred 경주마가 amitraz 성분의 살충제를 전신피부에 도포 후 경구 및 피부로 흡수되어 식욕부진 및 변비 등 산통증상 이외에 심한 기면, 운동실조 및 사지불균형 등의 alpha-2 adrenergic agonist 효과를 나타내는 등 심한 임상증상이 일반적인 산통과 비교되었다. 임상병리검사에서는 혈당, T-bilirubin, ALP가 증가하였으며 끌기운동, 수액 및 소염제 등으로 7일간 치료하자 건강이 회복되었다.

참고문헌

1. 신진영, 오기석, 신동호, 김성호, 김형진, 박승춘, 이현숙, 정문구, 김종춘. 임신 중 살충제 amitraz에 노출된 랫드의 모독성 평가. 대한수의학회지 2004, **44**,

- 523-532.
2. 윤행준, 윤소미, 이명현, 손성완. HPLC-PDA를 이용한 Amitraz의 분석법 확립 및 검증. 대한수의학회지 2008, **48**, 33-38.
3. 이상은, 김덕환. German Shepherd의 프리벤틱 중독 3례. 한국임상수의학회지 2007, **24**, 264-268.
4. Atabek ME, Aydin K, Erkul I. Different clinical features of amitraz poisoning in children. Hum Exp Toxicol 2002, **21**, 13-16.
5. Auer DE, Seawright AA, Pollitt CC, Williams G. Illness in horses following spraying with amitraz. Aust Vet J 1984, **61**, 257-259.
6. Avsarogullari L, Ikizceli I, Sungur M, Sözüer E, Akdur O, Yücei M. Acute amitraz poisoning in adults: clinical features, laboratory findings, and management. Clin Toxicol (Phila) 2006, **44**, 19-23.
7. Aydin K, Kurtoğlu S, Poyrazoğlu MH, Uzüm K, Ustünbas HB, Hallaç IK. Amitraz poisoning in children: clinical and laboratory findings of eight cases. Hum Exp Toxicol 1997, **16**, 680-682.
8. Aziz SA, Knowles CO. Inhibition of monoamine oxidase by the pesticide chlordimeform and related compounds. Nature 1973, **242**, 417-418.
9. Bonsall JL, Turnbull GJ. Extrapolation from safety data to management of poisoning with reference to amitraz (a formamidine pesticide) and xylene. Human Toxicol 1983, **2**, 587-592.
10. Bowman DD, Lynn RC, Eberhard ML, Alcaraz A. Georgis' Parasitology for Veterinarians. 8th ed. pp. 44-253, Saunders, St. Louis, 2003.
11. Caksen H, Odabaş D, Arslan S, Akgün C, Ataş B, Akbayram S, Tuncer O. Report of eight children with amitraz intoxication. Hum Exp Toxicol 2003, **22**, 95-97.
12. Demirel Y, Yilmaz A, Gursoy S, Kaygusuz K, Mimaroglu C. Acute amitraz intoxication: retrospective analysis of 45 cases. Hum Exp Toxicol 2006, **25**, 613-617.
13. Doganay Z, Aygun D, Altintop L, Guven H, Bildik F. Basic toxicological approach has been effective in two poisoned patients with amitraz ingestion: case reports. Hum Exp Toxicol 2002, **21**, 55-57.
14. Ertekin V, Alp H, Selimoğlu MA, Karacan M. Amitraz poisoning in children: retrospective analysis of 21 cases. J Int Med Res 2002, **30**, 203-205.
15. Grossman MR. Amitraz toxicosis associated with ingestion of an acaricide collar in a dog. J Am Vet Med Assoc 1993, **203**, 55-57.

16. **Harkins JD, Queiroz-Neto A, Mundy GD, West D, Tobin T.** Development and characterization of an equine behaviour chamber and the effects of amitraz and detomidine on spontaneous locomotor activity. *J Vet Pharmacol Ther* 1997, **20**, 396-401.
17. **Jorens PG, Zandijk E, Belmans L, Schepens PJ, Bossaert LL.** An unusual poisoning with the unusual pesticide amitraz. *Hum Exp Toxicol* 1997, **16**, 600-601.
18. **Kalyoneu M, Dilber E, Okten A.** Amitraz intoxication in children in the rural Black Sea region: analysis of forty-three patients. *Hum Exp Toxicol* 2002, **21**, 269-272.
19. **Kennel O, Prince C, Garnier R.** Four cases of amitraz poisoning in humans. *Vet Hum Toxicol* 1996, **38**, 28-30.
20. **Mair TS, Divers TJ, Ducharme NG.** *Manual of Equine Gastroenterology*. 1st ed. pp. 119-125, Saunders, London, 2002.
21. **Orsini JA, Divers TJ.** *Equine Emergencies: Treatment and Procedures*. 3rd ed. pp. 593-596, Saunders, St. Louis, 2008.
22. **Osano O, Oladimeji AA, Kraak MH, Admiraal W.** Teratogenic effects of amitraz, 2,4-dimethylaniline, and paraquat on developing frog (*Xenopus*) embryos. *Arch Environ Contam Toxicol* 2002, **43**, 42-49.
23. **Osweiler GD.** *Toxicology*. 1st ed. pp. 245-246, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1996.
24. **Papich MG.** *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*. 2nd ed. pp. 23-24, Saunders, St. Louis, 2007.
25. **Pass MA, Mogg TD.** Pharmacokinetics and metabolism of amitraz in ponies and sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1995, **18**, 210-215.
26. **Reed SM, Bayly WM, Sellon DC.** *Equine Internal Medicine*. 2nd ed. pp. 929-930, Saunders, St. Louis, 2004.
27. **Roberts MC, Argenzio A.** Effects of amitraz, several opiate derivatives and anticholinergic agents on intestinal transit in ponies. *Equine Vet J* 1986, **18**, 256-260.
28. **Sellers AF, Lowe JE, Drost CJ, Rendano VT, Georgi JR, Roberts MC.** Retropulsion-propulsion in equine large colon. *Am J Vet Res* 1982, **43**, 390-396.
29. **Ulukaya S, Demirag K, Moral AR.** Acute amitraz intoxication in human. *Intensive Care Med* 2001, **27**, 930-933.
30. **Webster CRL.** *Clinical Pharmacology*. 1st ed. pp. 68-93, Teton NewMedia, Wyoming, 2001.
31. **White NA.** *The Equine Acute Abdomen*. 1st ed. pp. 53-377, Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
32. **Yaramis A, Soker M, Bilici M.** Amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol* 2000, **19**, 431-433.
33. **Yilmaz HL, Yildizdas DR.** Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies. *Arch Dis Child* 2003, **88**, 130-134.